

УДК: 616.6:577.21:314.06:614.2:612.67

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ СТАРЕНИЯ МОЧЕ-ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Пранович Александр Анатольевич, Автономная научная некоммерческая организация высшего образования научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», г. Санкт-Петербург, Россия (197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3), e-mail: ibg@gerontology.ru, научный сотрудник, тел. 8 999 856 69 80, e.obuxovich@yandex.ru

Прощаев Кирилл Иванович, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва, Россия (125319, г. Москва, ул 1-я Аэропортовская, д 6, пом VI, комн 1-4), e - mail: nimcgerontologija@mail.ru, директор, тел. 8 962 982 15 63, prashchayeu@yandex.ru

Резюме. В статье выявлены возрастные особенности уровня активации ваниллоидных и пуринергических рецепторов уротелия мочевого пузыря у мужчин при физиологическом старении. Определены закономерности активации ваниллоидных и пуринергических рецепторов уротелия мочевого пузыря у мужчин пожилого и старческого возраста при гиперфункции уротелия, системном атеросклерозе и их сочетании. Доказано, что уровень активности ваниллоидных и пуринергических рецепторов уротелия в процессе нормального остается стабильным. Также в рамках данной статьи описано, что при патологическом старении урогенитального тракта, характеризующегося гиперфункцией уротелия на фоне системного атеросклероза, происходит достоверное повышение активности ваниллоидных пуринергических рецепторов уротелия до 146,5% в пожилом возрасте и до 169,9% в старческом возрасте. Получены данные о том, что во всех возрастных группах наблюдалось достоверное повышение активности пуринергических рецепторов с нарастанием тяжести патологии, достигая максимума у людей старческого возраста с сочетанием ГАМП и атеросклероза.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, биологические маркеры, уротелий, гиперактивный мочевой пузырь гериатрия, старение.

BIOMARKERS OF PATHOLOGICAL AGING OF UROTHELIA

¹Pranovich Alexandr Anatolevich, Autonomous scientific non-profit organization higher education scientific research centre "Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and gerontology" Saint Petersburg, (197110, Saint-Petersburg, Dynamo PR., 3), e-mail: ibg@gerontology.ru, the scientific researcher, 8 999 856 69 80, e.obuxovich@yandex.ru

Prashchayeu Kyrill Ivanovich, Autonomous non-commercial organization "Research medical center "Gerontology", Moscow, Russia (125319, Moscow, ul 1-ya

Aeroportovskaya, house 6, flat VI, room 1-4), e - mail: nimcgerontologija@mail.ru, director, 8 962 982 15 63, prashchayeu@yandex.ru

Summary. The article revealed an age-specific level of activation vanillin and purinergic receptor urothelia bladder in men with physiological aging. The regularities of activation vanillin and purinergic receptor urothelia bladder in men of elderly and senile age with hyperfunction of urothelia, systemic atherosclerosis, and their combination. It is proved that the level of activity vanilloid and purinergic receptor urothelia in the normal process remains stable. As part of this article described that in pathological aging of the urogenital tract, characterized by hyperfunction of urothelia on the background of systemic atherosclerosis, there was a significant increase in the activity of purinergic receptors vanilloid urothelia to 146,5% in the elderly and to 169.9% in old age. We received evidence that all age groups experienced significant increase in the activity parentheses receptors with increasing severity of disease, peaking in people aged with a combination of GUMP and atherosclerosis.

Key words: elderly and senile age, biological markers, urothelium, overactive bladder geriatrics, aging.

Актуальность темы.

В настоящее время актуальным представляется поиск новых биомаркеров патологического старения при заболеваниях моче-половой системы у мужчин для разработки превентивных мероприятий в этом направлении [1,2,6].

Все большее внимание среди клиницистов, работающих с населением старших возрастных групп, привлекает внимание проблема гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) [2,3,5]. Риск возникновения синдрома гиперактивного мочевого пузыря увеличивается с возрастом, причем критическим является возраст старше 60 лет, где распространенность ГАМП максимальная [4,7,8]. Увеличение риска появления ГАМП для мужчин объясняется не только возрастной дизъюнкцией мышц, но также гиперплазией предстательной железы, признаки которой в той или иной степени имеются примерно у 50% мужчин в возрасте 60 лет, что, безусловно, снижает качество жизни [1,4].

Однако нами было найдено минимальное количество работ по изучению биологических маркеров старения уrogenитального тракта, которые могут использоваться для выявления процессов патологического и преждевременного старения этой системы [7]. В литературе практически

отсутствуют данные о закономерностях активации ваниллиодных и пуринергических рецепторов уротелия мочевого пузыря у мужчин пожилого и старческого возраста, о возрастных особенностях экспрессии сигнальных молекул уротелия мочевого пузыря у мужчин при гиперфункции уротелия, системном атеросклерозе и их сочетании. Изучение модели патологического старения урогенитального тракта в виде развития ГАМП, являющегося клиническим аналогом гиперфункции уротелия, и системного атеросклероза представляется крайне актуальным в связи с высокой распространенностью [7].

Следовательно, представляется практически значимым поиск новых биомаркеров патологического старения уротелия.

Цель

Выявить возрастные особенности уровня активации ваниллиодных и пуринергических рецепторов уротелия мочевого пузыря у мужчин при физиологическом старении и определить закономерности активации ваниллиодных и пуринергических рецепторов уротелия мочевого пузыря у мужчин пожилого и старческого возраста при гиперфункции уротелия, системном атеросклерозе и их сочетании.

Материал и методы.

В исследование было включено 278 человек: 93 мужчины среднего возраста, 92 мужчины пожилого возраста и 93 мужчины старческого возраста. Пациенты были разделены на следующие группы:

а) три группы мужчин в возрасте 53.6 ± 2.7 года (средний возраст от 45 до 59 лет, $n=31$), 67.8 ± 2.3 года (пожилой возраст от 60 до 74 лет, $n=30$), 84.2 ± 1.9 года (старческий возраст от 75 до 89 лет, $n=32$) – без признаков гиперактивного мочевого пузыря и системного атеросклероза;

б) три группы мужчин в возрасте 54.7 ± 2.3 года (средний возраст от 45 до 59 лет, $n=30$), 66.4 ± 2.5 года (пожилой возраст от 60 до 74 лет, $n=31$),

85.7±1.1 года (старческий возраст от 75 до 89 лет, n=30) – с признаками гиперактивного мочевого пузыря без системного атеросклероза;

в) три группы мужчин в возрасте 55.9±2.6 года (средний возраст от 45 до 59 лет, n=32), 68.2±2.2 года (пожилой возраст от 60 до 74 лет, n=31), 86.3±1.6 года (старческий возраст от 75 до 89 лет, n=31) – с сочетанием гиперактивного мочевого пузыря и системного атеросклероза.

Проведено поэтапное исследование:

- гистологическое исследование биоптатов уротелия
- изучение уровня активации ваниллоидных и пуринергических рецепторов

Данные маркеры были выбраны для изучения как перспективные таргетные показатели по отношению к патологическим процессам в урогенитальном тракте.

Для гистологического исследования биоптатов уротелия нами были использованы следующие методы окраски клеток. Водный раствор азур-эозин по Романовскому-Гимза в разведении 1:5 наносили на препарат биоптатов уротелия и выдерживали 20 мин при комнатной температуре. Затем препарат промывали и заключали под покровное стекло. 1% раствор орсеина также наносили на препарат биоптатов уротелия и выдерживали 20 мин при комнатной температуре (работа с орсеиновым синим проводилась в вытяжном шкафу, т.к. в состав этого красителя входит уксусная кислота). Затем препарат промывали и заключали под покровное стекло. 1% водный раствор метиленового синего наносили на препарат биоптата уротелия и выдерживали 50 мин при комнатной температуре, промывали и заключали под покровное стекло. 1% раствор орсеина наносили на стекло на 5 мин, затем промывали дистиллированной водой и наносили 0,1% спиртовой раствор водного зеленого, далее вновь промывали водой и заключали под покровное стекло.

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась на персональном компьютере с помощью программных средств и пакета Statistica for Windows Version 8.0 (StatSoft Inc., США). При соответствии нормальному закону распределения признака проверку гипотезы о равенстве средних выборочных величин проводили с использованием t-критерия Стьюдента с оценкой достоверности различий ($p < 0,05$) по значениям $M \pm m$.

Результаты и обсуждение.

Биологические особенности активации ваниллоидных и пуринергических рецепторов уротелия у мужчин разного возраста

Изучение биологических особенностей активации ваниллоидных рецепторов уротелия у мужчин разного возраста показало следующее (табл. 1). Так, у мужчин без ГАМП и системного атеросклероза был выявлен уровень активации ваниллоидных рецепторов уротелия в $56,7 \pm 4,9\%$ у людей среднего возраста, в $61,9 \pm 4,8\%$ у людей пожилого возраста и в $63,5 \pm 5,3\%$ у людей старческого возраста (различия между возрастными группами недостоверны, $p > 0,05$). У мужчин при ГАМП без системного атеросклероза был выявлен уровень активации ваниллоидных рецепторов уротелия в $76,5 \pm 4,2\%$ у пациентов среднего возраста, в $91,4 \pm 7,5\%$ у пациентов пожилого возраста и в $117,8 \pm 6,8\%$ у пациентов старческого возраста (разность показателей достоверна внутри каждой пары возрастных групп, $p < 0,05$). Аналогичная по темпам возрастная динамика активации ваниллоидных рецепторов была выявлена при сочетании ГАМП и системного атеросклероза. Кроме того, во всех возрастных группах наблюдалось повышение активности ваниллоидных рецепторов с нарастанием тяжести патологии ($p < 0,05$), достигая максимума у людей старческого возраста с сочетанием ГАМП и атеросклероза.

Таблица 1

Биологические особенности активации ваниллоидных рецепторов уротелия у мужчин разного возраста

Нозологическая характеристика	Уровень активации ваниллоидных рецепторов уротелия у пациентов разного возраста (%)		
	Средний возраст (n=31)	Пожилой возраст (n=30)	Старческий возраст (n=32)
Без ГАМП и системного атеросклероза	56,7±4,9	61,9±4,8	63,5±5,3
При ГАМП без системного атеросклероза	76,5±4,2 ^o	91,4±7,5 ^{*.o}	117,8±6,8 ^{**.#.o}
Сочетание ГАМП и гиперактивности и системного атеросклероза	120,4±9,7 ^{o,oo}	147,3±12,7 ^{*,o,o}	164,3±10,4 ^{**.#.o,oo}

*p<0,05, разность показателей между группами пациентов пожилого и среднего возраста;

**p<0,05, разность показателей между группами пациентов старческого и пожилого возраста;

#p<0,05, разность показателей между группами пациентов старческого и среднего возраста;

^op<0,05, разность показателей между группами пациентов с ГАМП и без патологии;

^{oo}p<0,05, разность показателей между группами пациентов с ГАМП+атеросклероз и с ГАМП.

Также нами были изучены биологические особенности активации пуриненгических рецепторов уротелия у мужчин разного возраста (табл. 2).

Таблица 2

Биологические особенности активации пуриненгических рецепторов

уротелия у мужчин разного возраста

Нозологическая характеристика	Уровень активации пуринергических рецепторов уротелия у пациентов разного возраста (%)		
	Средний возраст (n=93)	Пожилой возраст (n=92)	Старческий возраст (n=93)
Без ГАМП и системного атеросклероза	55,4±4,7	62,6±4,5	63,4±5,2
При ГАМП без системного атеросклероза	77,3±4,1 ^o	92,0±7,2 ^{*,o}	116,5±6,4 ^{**,#,o}
Сочетание ГАМП и гиперактивности и системного атеросклероза	121,3±9,5 ^{o,oo}	146,5±11,9 ^{*,o,o}	169,9±11,0 ^{**,#,o,oo}

*p<0,05, разность показателей между группами пациентов пожилого и среднего возраста;

**p<0,05, разность показателей между группами пациентов старческого и пожилого возраста;

#p<0,05, разность показателей между группами пациентов старческого и среднего возраста;

^op<0,05, разность показателей между группами пациентов с ГАМП и без патологии;

^{oo}p<0,05, разность показателей между группами пациентов с ГАМП+атеросклероз и с ГАМП

У мужчин без ГАМП и системного атеросклероза был выявлен уровень активации пуринергических рецепторов уротелия в 55,4±4,7% у людей среднего возраста, в 62,6±4,5% у людей пожилого возраста и в 63,4±5,2% у людей старческого возраста (различия между возрастными группами недостоверны, p>0,05). У мужчин при ГАМП без системного атеросклероза был выявлен уровень активации пуринергических

рецепторов уротелия в $77,3 \pm 4,1\%$ у пациентов среднего возраста, в $92,0 \pm 7,2\%$ у пациентов пожилого возраста и в $116,5 \pm 6,4\%$ у пациентов старческого возраста (разность показателей достоверна внутри каждой каждой пары возрастных групп, $p < 0,05$). Аналогичная по темпам возрастная динамика активации пуриненгических рецепторов была выявлена при сочетании ГАМП и системного атеросклероза. Кроме того, во всех возрастных группах наблюдалось повышение активности пуриненгических рецепторов с нарастанием тяжести патологии ($p < 0,05$), достигая максимума у людей старческого возраста с сочетанием ГАМП и атеросклероза.

Иммуногистохимическое изучение уровня экспрессии рецепторов уротелия к сигнальным молекулам у мужчин разного возраста

Следующим этапом нашего исследования было изучение уровня экспрессии рецепторов уротелия к следующим сигнальным молекулам уротелия у мужчин разного возраста: трансформирующего фактора роста бета-1, ацетилхолина, глутамата, серотонина, допамина (уровни оптической площади экспрессии).

Данные по изучению биологических особенностей экспрессии рецепторов уротелия к трансформирующему фактору роста бета – 1 в биоптатах уротелия у мужчин разного возраста представлены в таблице 3.

Таблица 3

Биологические особенности экспрессии рецепторов уротелия к трансформирующему фактору роста бета-1 у мужчин разного возраста

Нозологическая характеристика	Уровень экспрессии рецепторов уротелия к трансформирующему фактору роста бета-1 в биоптате у пациентов разного возраста (%)		
	Средний	Пожилой	Старческий

	возраст (n=93)	возраст (n=92)	возраст (n=93)
Без ГАМП и системного атеросклероза	43,5±0,07	43,4±0,06	43,5±0,05
При ГАМП без системного атеросклероза	43,5±0,05	44,1±0,07 ^{*,o}	56,3±0,08 ^{**,#}
Сочетание ГАМП и системного атеросклероза	45,2±0,09 ^{o,oo}	55,8±0,08 ^{*,o,oo}	66,7±0,09 ^{**,#,o,oo}

*p<0,05, разность показателей между группами пациентов пожилого и среднего возраста;

**p<0,05, разность показателей между группами пациентов старческого и пожилого возраста;

#p<0,05, разность показателей между группами пациентов старческого и среднего возраста;

^op<0,05, разность показателей между группами пациентов с ГАМП и без патологии;

^{oo}p<0,05, разность показателей между группами пациентов с ГАМП+атеросклероз и с ГАМП.

Возрастные биологические особенности экспрессии рецепторов уротелия к трансформирующему фактору роста бета-1 в биоптатах клеток уротелия заключались в том, что у здоровых людей с увеличением возраста не наблюдались изменения экспрессии рецепторов уротелия к трансформирующему фактору роста бета-1 (p>0,05). При ГАМП без системного атеросклероза и ГАМП с системным атеросклерозом наблюдалось достоверное увеличение экспрессии рецепторов уротелия к трансформирующему фактору роста бета-1 как с

увеличением возраста ($p < 0,05$), так и с нарастанием тяжести патологии ($p < 0,05$).

Данные по биологическим особенностям оптической плотности экспрессии рецепторов уротелия к ацетилхолину у мужчин разного возраста представлены в таблице 4.

Таблица 4

Биологические особенности оптической плотности экспрессии рецепторов уротелия к ацетилхолину у мужчин разного возраста

Нозологическая характеристика	Оптическая плотность экспрессии рецепторов уротелия к ацетилхолину у пациентов разного возраста (у.е.)		
	Средний возраст (n=93)	Пожилой возраст (n=92)	Старческий возраст (n=93)
Без ГАМП и системного атеросклероза	0,31±0,05	0,32±0,06	0,33±0,03
При ГАМП без системного атеросклероза	0,45±0,08 ^o	0,52±0,07 [*] , o	0,64±0,06 ^{**,#,o}
Сочетание ГАМП и системного атеросклероза	0,52±0,07 ^o , oo	0,67±0,04 [*] , o,oo	0,82±0,08 ^{**,#,o,oo}

* $p < 0,05$, разность показателей между группами пациентов пожилого и среднего возраста;

** $p < 0,05$, разность показателей между группами пациентов старческого и пожилого возраста;

$p < 0,05$, разность показателей между группами пациентов старческого и среднего возраста;

^o $p < 0,05$, разность показателей между группами пациентов с ГАМП и без патологии;

$p < 0,05$, разность показателей между группами пациентов с ГАМП+атеросклероз и с ГАМП.

Полученные данные свидетельствовали о том, что возрастные биологические особенности оптической плотности экспрессии рецепторов уротелия к ацетилхолину подчиняются тем же закономерностям, что и экспрессия рецепторов уротелия к трансформирующему фактору роста бета-1.

Выводы

1. Уровень активности ваниллоидных и пуринаргических рецепторов уротелия в процессе нормального остается стабильным и сохраняется вне зависимости увеличения возраста на уровне 56,7-63,5% для ваниллоидных рецепторов и 55,4-63,4% для пуринаргических рецепторов.

2. При патологическом старении урогенитального тракта, характеризующегося гиперфункцией уротелия на фоне системного атеросклероза, происходит достоверное повышение активности ваниллоидных пуринаргических рецепторов уротелия до 146,5% в пожилом возрасте и до 169,9% в старческом возрасте.

3. Физиологическое старение урогенитального тракта характеризуется стабильными показателями экспрессии рецепторов к трансформирующему фактору роста бета-1 в биоптате клеток уротелия на среднем уровне 43,5%.

4. Патологическое старение урогенитального тракта характеризуется достоверным повышением экспрессии рецепторов к ацетилхолину с 0,52 до 0,82 у.е.

Список литературы

1. Аллазов С.А., Кодиров С.К., Дарханов Ж.А., Гафаров Р.Р., Турсунов А.Ф., Туйчиев А.П. Гиперактивный мочевого пузыря у больных с доброкачественной гиперплазией (аденомой) предстательной железы// Академический журнал Западной Сибири. 2014;3(52):37-38.

2. Бердичевский В.Б. Гиперактивный мочевой пузырь// Медицинская наука и образование Урала.2015;2-1(82):146-149.
3. Борисов В.В. Гиперактивный мочевой пузырь: эффективное лечение//Consilium medicum. 2014;7:22-28.
4. Шварц П.Г., Горячев Ф.К., Плотников А.Н., Саввин Д.Ю., Попов С.В. Дифференциальная диагностика и лечение нейрогенных и психогенных нарушений мочеиспускания на примере синдрома гиперактивного мочевого пузыря// Терапевтический архив.2013;9:86-92.
5. Chancellor M.B. The overactive bladder progression to underactive bladder hypothesis// Int Urol Nephrol.2014;46:23-27.
6. Gormley E.A, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada S.P. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment//The Journal of Urology.2015;193 (5):1572–1580.
7. Nambiar A, Lucas M. Chapter 4: Guidelines for the diagnosis and treatment of overactive bladder (OAB) and neurogenic detrusor overactivity (NDO)//Neurourol Urodyn.2014; 33:21-25.

References

1. Allazov S.A., Kodirov S.K., Darhanov Zh.A., Gafarov R.R., Tursunov A.F., Tujchiev A.P. Giperaktivnyj mochevoj puzyr' u bol'nyh s dobrokachestvennoj giperplaziej (adenomoj) predstatel'noj zhelezy// Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri.2014;3(52):37-38.
2. Berdichevskij V.B. Giperaktivnyj mochevoj puzyr'// Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala.2015;2-1(82):146-149.
3. Borisov V.V. Giperaktivnyj mochevoj puzyr': jeffektivnoe lechenie//Consilium medicum. 2014;7:22-28.
4. Shvarc P.G., Gorjachev F.K., Plotnikov A.N., Savvin D.Ju., Popov S.V. Differencial'naja diagnostika i lechenie nejrogennyh i psihogennyh narushenij mocheispuksanija na primere sindroma giperaktivnogo mochevogo puzyrja// Terapevticheskij arhiv.2013;9:86-92.

5. Chancellor M.B. The overactive bladder progression to underactive bladder hypothesis// Int Urol Nephrol.2014;46:23-27.

6. Gormley E.A, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada S.P. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment//The Journal of Urology.2015;193 (5):1572–1580.

7. Nambiar A, Lucas M. Chapter 4: Guidelines for the diagnosis and treatment of overactive bladder (OAB) and neurogenic detrusor overactivity (NDO)//Neurourol Urodyn.2014; 33:21-25.